

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-190916
(43)Date of publication of application : 29.10.1984

(51)Int.Cl. A61K 9/48
// A61K 35/78

(21)Application number : 58-066723 (71)Applicant : MORISHITA JINTAN KK
(22)Date of filing : 14.04.1983 (72)Inventor : MORISHITA TAKASHI
TAGAMI SHOHACHI
SONOI SHINSUKE

(54) SOFT CAPSULE CONTAINING HYDROPHILIC SUBSTANCE

(57)Abstract:

PURPOSE: A soft capsule containing hydrophilic substance of high stability that is produced by dispersing a clathrate formed from a hydrophilic substance and a clathrate compound in an oil and allowing the resultant dispersion to be contained.

CONSTITUTION: A hydrophilic substance such as raw royal jelly, herb extract is mixed with a clathrate compound such as β -cyclodextrin to form a clathrate. Then, the clathrate is dispersed in an oil to form a stable dispersion containing a hydrophilic substance, then soft capsules are filled with the dispersion to give the objective soft capsules. As the oil, is preferably an ester of a medium-sized chain fatty acid of 8W10 carbon atoms, further preferably containing more than 10wt% of hardened oil. The content of the clathrate in the soft capsule is lower than 50wt%. Thus, the encapsulation of a hydrophilic substance becomes possible. The clathrate also is remarkably improved in its stability by encapsulation.

⑯ 日本国特許庁 (JP)
⑰ 公開特許公報 (A)

⑮ 特許出願公開
昭59—190916

⑯ Int. Cl.³
A 61 K 9/48
// A 61 K 35/78

識別記号

庁内整理番号
7043—4C
7138—4C

⑯ 公開 昭和59年(1984)10月29日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑯ 親水性物質含有軟カプセル

大阪市東区玉造1丁目1番30号
森下仁丹株式会社内

⑯ 特 願 昭58—66723

⑯ 発明者 園井伸輔

⑯ 出 願 昭58(1983)4月14日

大阪市東区玉造1丁目1番30号

⑯ 発明者 森下孝

森下仁丹株式会社内

大阪市東区玉造1丁目1番30号
森下仁丹株式会社内

⑯ 出 願 人 森下仁丹株式会社

⑯ 発明者 田上昭八

大阪市東区玉造1丁目1番30号

⑯ 代理人 弁理士 青山藻

外2名

明細書

1. 発明の名称

親水性物質含有軟カプセル

2. 特許請求の範囲

- 親水性物質を包接化合物に包接させた包接物を、オイル中に分散させた充填物を含有する親水性物質含有軟カプセル。
- 親水性物質が生薬エキスである第1項記載の軟カプセル。
- 包接化合物がサイクロデキストリンである第1項記載の軟カプセル。
- オイルが植物油または中鎖脂肪酸エステルである第1項記載の軟カプセル。
- オイルが硬化油または硬化油を10重量%以上含有する第1項記載の軟カプセル。
- 充填物中に包接物を50重量%以下含有する第1項記載の軟カプセル。

3. 発明の詳細な説明

本発明は軟カプセル、就中、親水性の強い成分を多く含んだ軟カプセルに関する。

従来からカプセル内に種々の物質、例えば薬剤、植物油、各種香料等を含むものは多く存在し、各種用途に供されている。

しかしながら、このようなカプセルに充填し得る物質はごく限られており、特に軟カプセルにおいては一部の物質、即ち、吸湿化しない物質あるいは微粉状の物質でかつ油溶性のもののみカプセル化されているのであって、カプセル化の望ましい物質であつても親水性の強い物質（例えば、生薬エキス等）は、カプセル化されていないのが現状である。即ち、このような親水性の強い物質は、これをカプセル化した場合、物質自体に吸収した水分がカプセル表面に移動し軟カプセルを溶解軟化する。

また、物質自体に付着する水分を除去しても、軟カプセルを透過する水分により、カプセルを軟化するので、軟カプセルで被覆することができない。

本発明者等は親水性の強い物質のカプセル化を可能にするために鋭意研究の結果、本発明を成す

に到つた。

即ち、本発明は親水性物質を包接化合物に包接させた包接物を、オイル中に分散させた充填物を含有する親水性物質含有軟カプセルを提供する。

本発明に用いる包接化合物は、いわゆるゲスト（例えば、親水性の物質）を包接化合物の有する空洞の内部に取り入れ、不溶性の複合体を形成するものである。この包接化合物をオイル中に分散させると親水性物質を含む安定な分散体を得る。

好ましい包接化合物の例としては、 α -サイクロデキストリン、 β -サイクロデキストリン、 γ -サイクロデキストリンおよびこれらの混合物等が挙げられる。特に好ましいものは β -サイクロデキストリンである。

ゲストとして用いる化合物は、上記包接化合物に包接され得る粒子径を有する物質であればよい。従つて、粒子の大きい物質は空洞に包接されず適当でない。

好適なゲストとしては、生ローヤルゼリー、生薬エキス、果汁、シロップ等が例示される。

(3)

本発明に使用する軟カプセルの皮膜物質は特に限定的ではないが、好適なものは(a)ゼラチン、(b)水溶性多価アルコールまたはその水溶性誘導体をゲル化処理して得られる。

軟カプセルの材料のうち、ゼラチンおよび水溶性多価アルコールまたはその水溶性誘導体は従来のカプセルの製造に用いられるグレードのものをそのまま使用すればよい。

水溶性多価アルコールまたはその水溶性誘導体としてはグリセリン、ポリグリセリン、ソルビット、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、酸化エチレン-酸化プロピレン共重合体、オリゴサツカライド、シュガーエステル、グリセリド、ソルビタンエステル類等が例示されるが、これに限定されるものではない。

通常ゼラチンの使用量はカプセル皮膜総重量の60～90重量%、また水溶性多価アルコールまたはその水溶性誘導体の使用量は皮膜総重量の10～30重量%、好ましくは15～25重量%

一般に、ゲストを包接化合物に包接するには、包接化合物の水溶液にゲストを混合し、4～8時間混合すると包接物が沈殿する。また、溶剤を用いる溶剤法、混練する混練法等の常套の方法を用いることができる。

包接物の分散に用いるオイルの例としては、小麦胚芽油、硬化油または中鎖脂肪酸エステル類等が挙げられる。特に好ましいオイルとしては、中鎖脂肪酸エステル類（炭素数8～10のもの）である。

上記オイルは硬化油を10重量%以上含有しているのが好ましい。硬化油はカプセル化に際して、カプセル化がまた温度のある状態の時に充填物がカプセル表面に移行しないように、オイル分散物を硬化するために用いる。

好ましい硬化油の例としては、撫子または菜種硬化油（mp約39°Cまたは68°C）、ミツロウ（mp60～67°C）等が挙げられる。

硬化油の配合量は充填物重量の10重量%以上、好ましくは20～60重量%である。

(4)

である。

本発明に係わる充填物含有軟カプセルを調製するには、先ずゼラチンと水溶性多価アルコールまたはその水溶性誘導体を前記の割合で配合し、これで被カプセル化物である充填物を被覆して軟カプセルを製造する。このよう軟カプセルは従来公知の軟カプセル製造法に従つて製造すればよい。

上記のように製造された軟カプセルを乾燥し、洗浄することによつて本発明に使用する充填物含有軟カプセルを得る。

軟カプセル充填物の包接物含有量は50重量%以下、好ましくは5～35重量%である。50重量%以上であると粘度が上昇するため、製造しにくい。

軟カプセルの粒径は封入する充填物や用途により適宜変えてよいが、一般的には0.8～1.0mm、好ましくは3～8mmの範囲内である。

本発明による軟カプセルは親水性物質のカプセル化を可能にし、カプセル化される物質が広範囲に拡大する。例えば、従来ローヤルゼリーについ

(5)

—92—

(6)

ては、凍結乾燥物についてカプセル化が可能であつたが経時安定性が極めて悪く、安定性のよい生ローヤルゼリーは親水性のためカプセル化が不可能であつた。本発明によれば生ローヤルゼリーについてもカプセル化が可能になる。また、生薬エキスのような吸湿性の強い物質もカプセル化できる。

また、一般に包接物はそのままでも用いることができるが、包接物そのままでは安定性が良くなく不完全である。本発明によつてカプセル化すれば極めて安定性の良いものとなる。

本発明軟カプセルは充填物中の水分が多いにもかかわらず、形の良いカプセルが得られ、従来のように変形することは殆んどない。

さらに、本発明軟カプセルを用いれば、薬剤の持続的効果を持たせることができる。例えば、ある薬物の一部を β -サイクロデキストリンで包接し、残りの一部は包接しないで、この両者を軟カプセル内に封入した場合、包接されていない薬物は先に溶出し、包接された薬物は遅れて溶出する

(7)

冷却液(流動パラフィン)中に放出し、粒径を7mmに造粒した(充填物15.0mg中に葛根湯エキス2.0mg)。

得られた軟カプセルを乾燥、洗浄した。

このカプセルの室温または40°Cでの経時変化を調べた。結果を表-1に示す。

比較例1

包接物を葛根湯の乾燥エキス(粉末粒度100メッシュ以下)に変える以外は実施例1と同様に軟カプセルを調製し、経時変化を調べた。結果を表-1に示す。

表-1

条件	経時変化	
	室温(3ヶ月)	40°C(3ヶ月)
実施例1	変化なし	変化なし
比較例1	被膜へ移行し、变形した。	完全に変形し、一部溶融した。

比較例2

充填物の処方を以下のように変える以外は実施

ので持続効果を持たせることができる。

実施例1

包接物の調製

包接化合物として β -サイクロデキストリンを用い、生薬エキスとして葛根湯エキスを用いた。葛根湯水性エキス： β -サイクロデキストリン=1:2の割合で配合し混練した後、凍結乾燥して包接物を得た。

軟カプセルの調製

以下の処方により軟カプセルを調製した。

成 分	重量部
ゼラチン	7.5
グリセリン	2.5
精製水	4.00

この被覆液を特開昭51-8875号公報に記載の方法に従い、環状孔から押し出すと同時に環状孔の内側に同心円状に設けられた内孔口から充填物として、上記包接物4.0重量部、中鎖脂肪酸エステル4.0重量部および撃子硬化油(mp 39°C)2.0重量部を押し出し、この複合ジェットを

(8)

例1と同様にカプセルを調製した。

成 分	重量部
実施例1の包接物	4.0
中鎖脂肪酸エステル	6.0
硬化油	0

得られたカプセルの含水量と安定性を測定した。

実施例1で得られたカプセルとの比較データーを表-2に示す。

表-2

	充填物含水 (1) 量(重量%)	経時安定性 (常温)3ヶ月
実施例1	13.8%	変化なし
比較例2	2.6%	被膜へ一部移行し、付着発生

(1)カルフィッシュ法による。

実施例2

包接物の調製

包接化合物として β -サイクロデキストリンを用い、鎮咳剤として臭化水素酸デキストロメトルファンを用いた。臭化水素酸デキストロメトルフ

アン: β -サイクロデキストリン = 1 : 1 の割合で配合し、配合物 100%に対し水 30%を加えて 5 時間混練した後、凍結乾燥して包接物を得た。

軟カプセルの調製

以下の処方により実施例 1 と同様に軟カプセルを調製した。

成 分	重 量 部
ゼラチン	7.5
グリセリン	2.5
精製水	40.0
上記包接物	2.0
臭化水素酸デキストロメトルファン	1.0
中鎖脂肪酸エステル	5.5
椰子硬化油 (mp 68°C)	1.5

得られたカプセルの粒径は 6.2 mm で充填物 100% に臭化水素酸デキストロメトルファン 20% を含んだ。

このカプセルの *in vitro* の溶出試験 (日本薬局方の溶出試験法、溶媒 = 水) を行なつた。従来

の臭化水素酸デキストロメトルファン単品の錠剤の溶出試験結果との比較データーを図 1 に示す。

図 1 に示されるように、本発明によりカプセル化された臭化水素酸デキストロメトルファンは徐々に溶出するので、薬効が持続することが解つた。

4. 図面の簡単な説明

第 1 図は実施例 2 の溶出試験の比較データーである。

特許出願人 森下仁丹株式会社

代理 人 弁理士 背山 葵 ほか 2 名



(11)

(12)

第 1 図

